

がんゲノム医療に向けた 遺伝子パネル検査と コンパニオン診断薬の規制の動向

医薬品医療機器総合機構

体外診断薬審査室

矢花直幸

コンパニオン診断薬（CDx）と 包括的がんゲノムプロファイリング検査

CDxが生まれた背景

- ドライバー遺伝子を標的とする医薬品について、リスク・ベネフィットバランスが最適化された投与対象を選択する必要がある。
- 医薬品が開発されても、必要な検査薬が承認されていない。
- 臨床現場には複数の検査が存在し、どの検査を使用すればよいのか情報が不足している。

トラスツズマブ
の承認

2001

ゲフィチニブのEGFR陽
性NSCLCに対する承認

2011

コンパニオン通知
の発出

2013

本邦で承認されているCDx

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

The screenshot shows a web browser window displaying the PMDA website. The address bar shows the URL: <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>. The page features a navigation menu with buttons for Home, Review-related Business (highlighted), Safety Measures, Health Protection, Regulatory Science, and International Activities. Below the menu, there are utility links for adding to favorites and printing. The breadcrumb trail reads: Home > Review-related Business > Approval-related Business (Application, Review, etc.) > Approval Information > Companion Diagnostics Information. A left sidebar contains a list of menu items under 'Review-related Business', with 'Approval Information' selected. The main content area is titled 'コンパニオン診断薬等の情報' (Information on Companion Diagnostics, etc.). The text explains that the page provides information on approved companion diagnostics and medical devices. A bullet point indicates a '令和2年12月25日版' (December 25, 2020 edition). A note defines companion diagnostics as those used for patient selection based on biomarker analysis. A link to the 'Companion Diagnostics WG' is provided for more details. A vertical scrollbar on the right side of the page has a label: '本ページの上部に移動する' (Move to the top of this page).

ホーム 審査関連業務 安全対策業務 健康被害救済業務 レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方 国際活動 (ICH・IMDRF等)

このページをよくみるページ一覧に追加する 本文のみ印刷する

ホーム > 審査関連業務 > 承認審査業務(申請、審査等) > 承認情報 > コンパニオン診断薬等の情報

審査関連業務

- 審査関連業務の概要
- 相談業務
- 治験関連業務
- 承認審査業務(申請、審査等)
 - 申請等手続き
 - 審査等について
 - 承認情報
 - 医療用医薬品
 - 一般用医薬品・要指導医薬品
 - 医薬部外品

コンパニオン診断薬等の情報

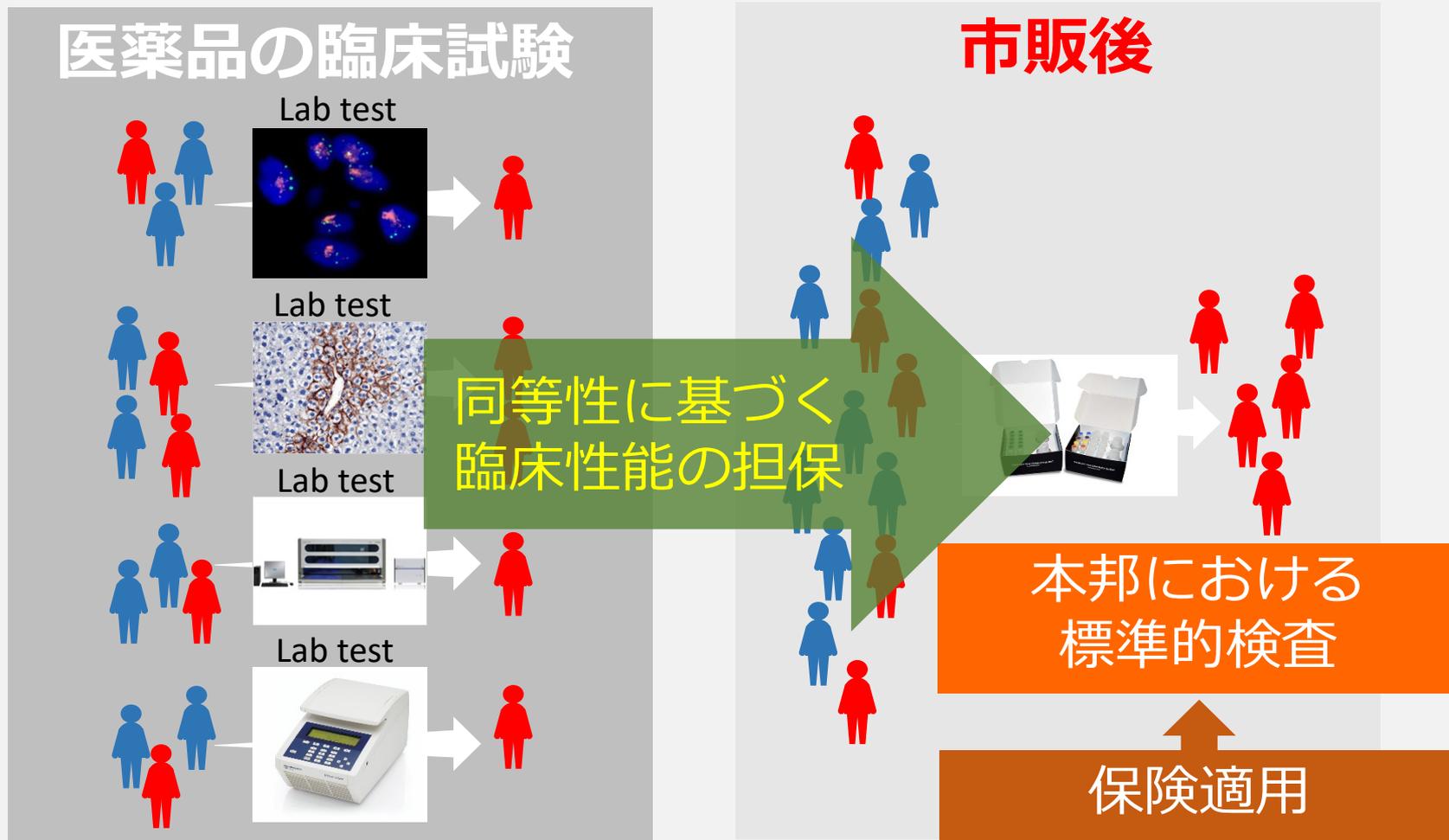
医薬品の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報を掲載しています。

- 令和2年12月25日版

(注)コンパニオン診断薬等とは
バイオマーカーの解析結果に基づき、特定の医薬品の有効性及び安全性が期待される患者を特定するために使用される体外診断用医薬品又は医療機器のうち、当該医薬品の使用にあたり不可欠な製品。

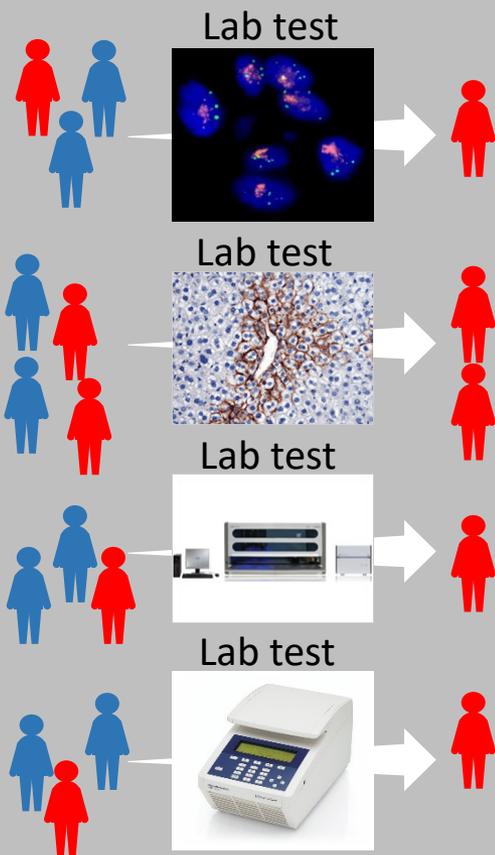
詳細は [コンパニオン診断薬WG](#) をご覧ください。

CDxの意義



CDxの意義

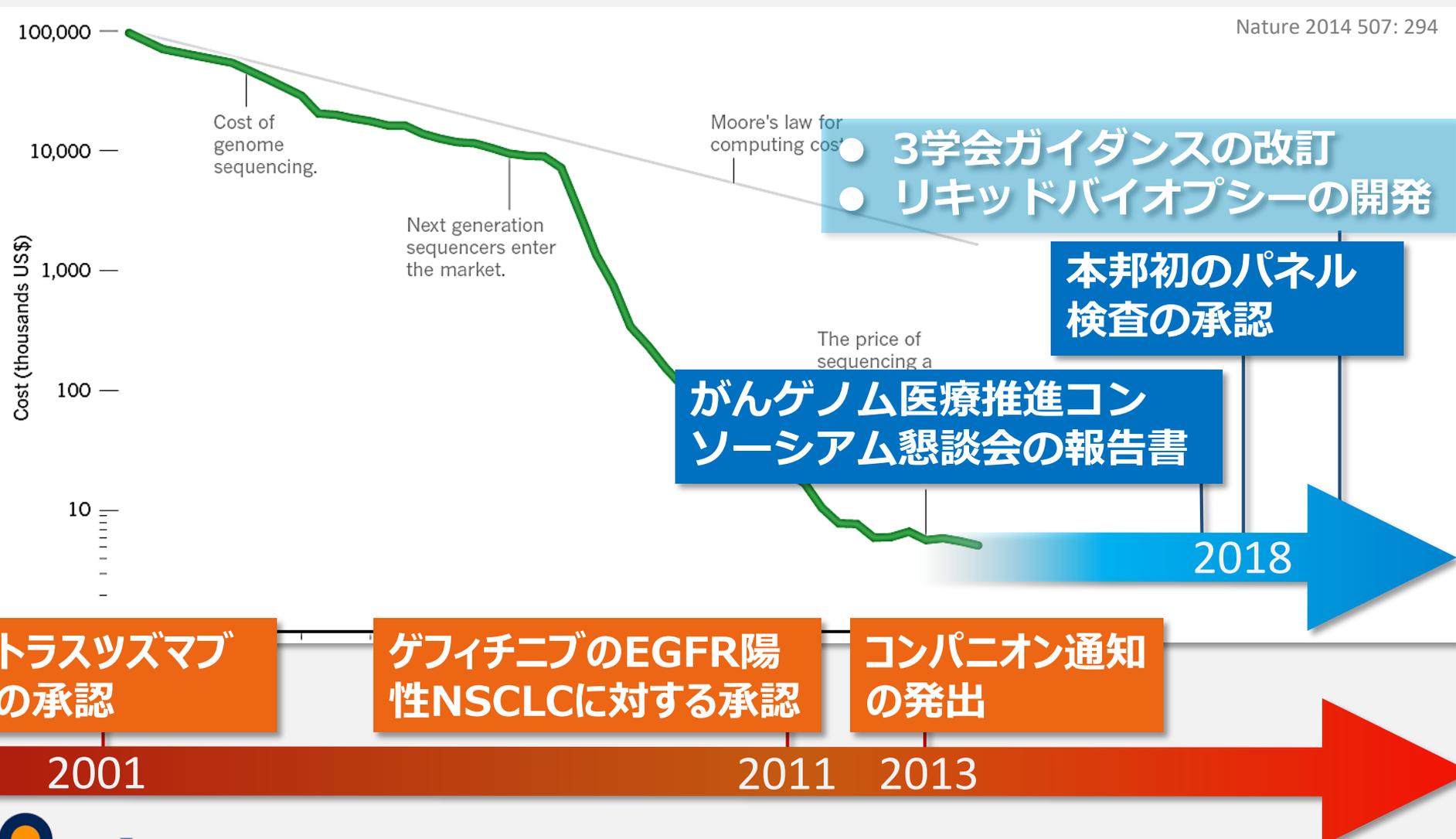
医薬品の臨床試験



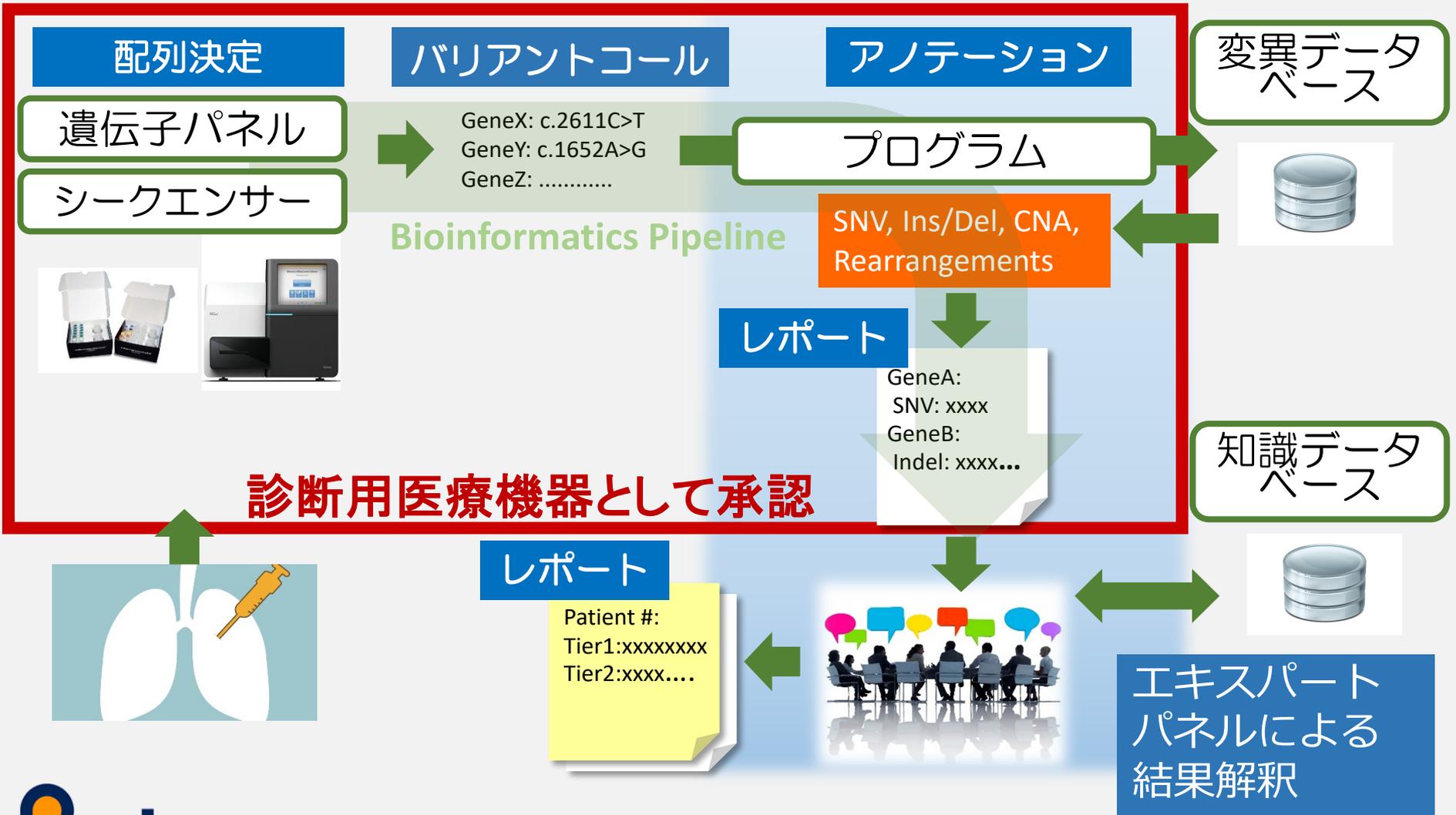
市販後



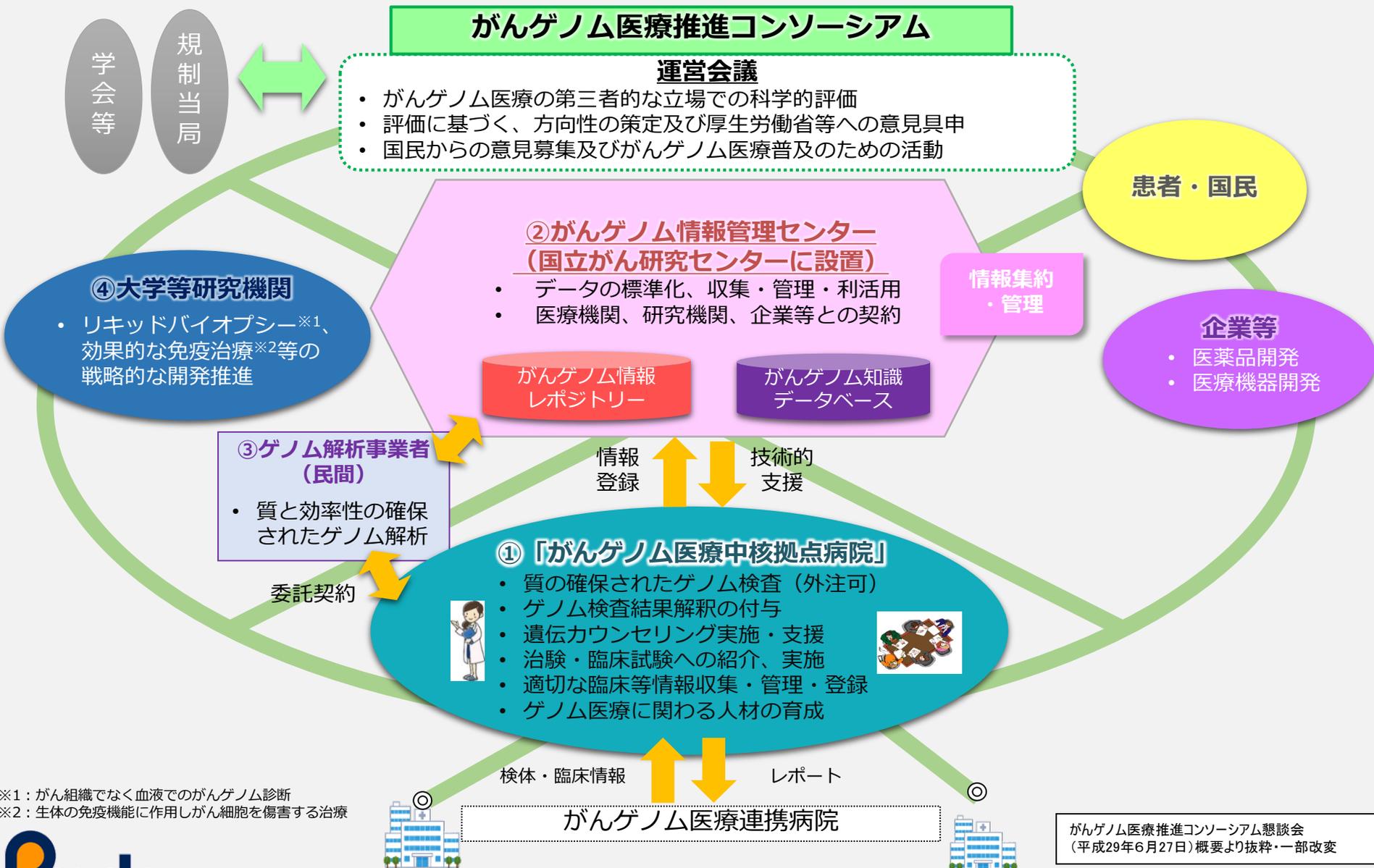
CDx時代からパネル検査時代へ



遺伝子パネル検査の模式的な流れ



がんゲノム医療推進コンソーシアムの体制と役割



がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会
(平成29年6月27日)概要より抜粋・一部改変

※1：がん組織でなく血液でのがんゲノム診断
 ※2：生体の免疫機能に作用しがん細胞を傷害する治療

CGP検査製品の審査の考え方

パネル検査の臨床的有用性は、「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会」の報告書から既に示されており、今後の先進医療や臨床研究の中で確立される。

臨床性能



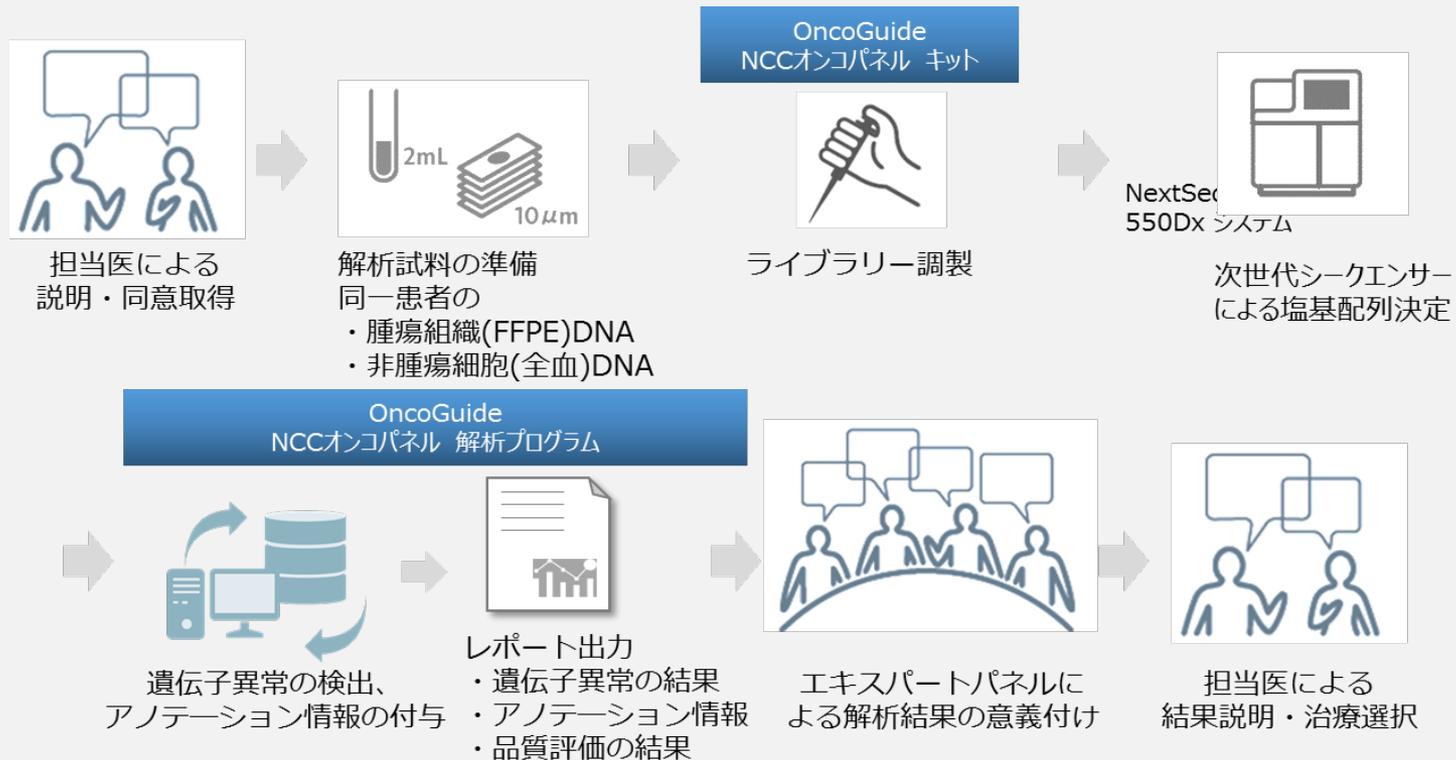
分析性能

審査の対象ではないが、承認書上で規定：臨床上公知のDB
審査の対象であり、承認書上で規定：企業独自のDB
審査の対象であり、承認の対象：Bioinformatics Pipeline

プログラムの評価：出力されるレポートの妥当性は、Bioinformatics Pipeline全体のデザイン、参照するDBの適切性及びそのバリデーションに基づき評価される。

OncoGuide NCCオンコパネルシステム

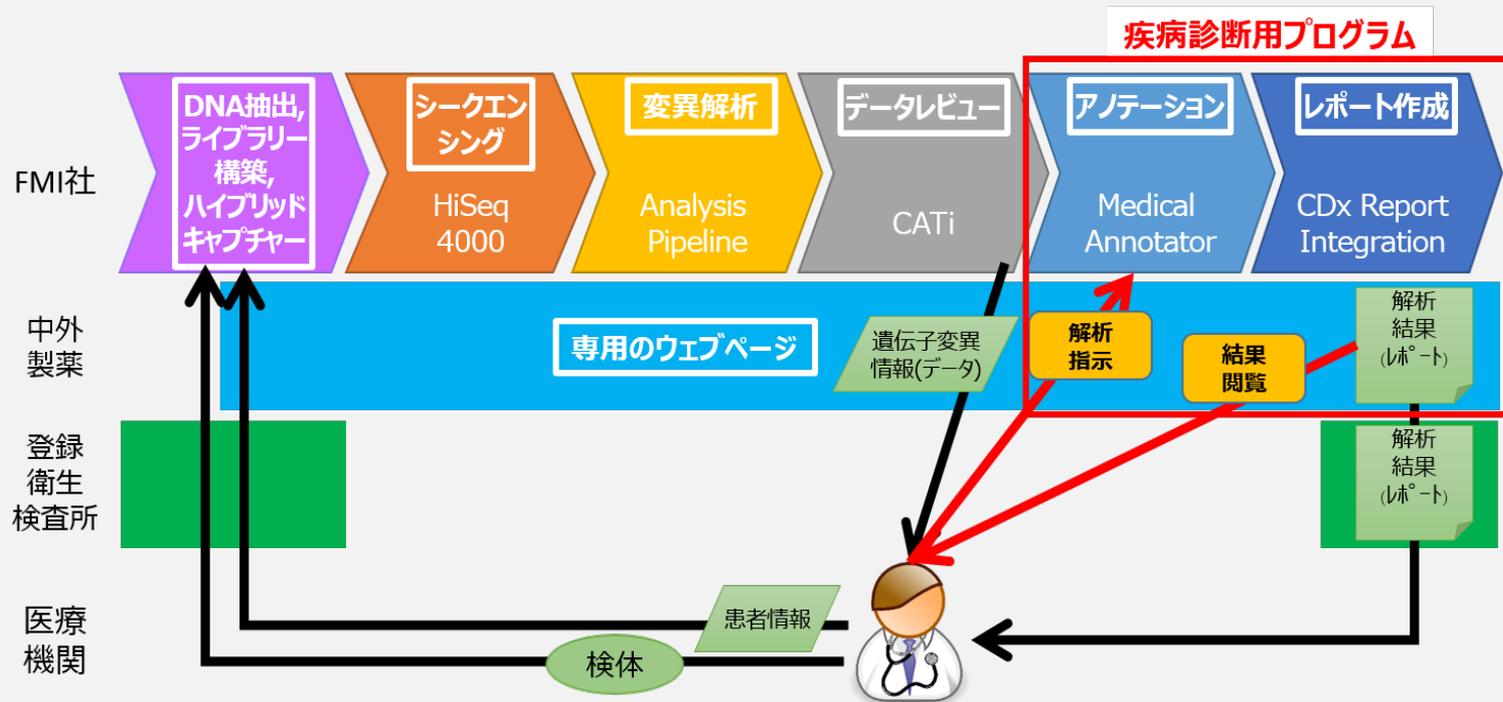
2018年12月に「固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的なゲノムプロファイルを取得する」の使用目的で承認された。固形がんに関連する114遺伝子を対象とする。



本システムの使用イメージ (シスメックス(株)より提供)

FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル

2018年12月に「固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的なゲノムプロファイルを取得する」の使用目的で承認された。固形がんに関連する324遺伝子を対象とし、うち複数の遺伝子変異については、コンパニオン診断薬として医薬品の適応判定の可否に係る情報も出力する。



本システムの解析の流れ (審査報告書http://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190123001/450045000_23000BZX00403_A100_1.pdfより)

2021/02/12

第8回 国立大学附属病院臨床研究推進会議総会

パネル検査が実装された後、 CDxはどうなるのか？

医薬品の立場から：新医薬品の開発においてマーカーXが陽性の患者を組み入れ、検証的試験を実施した。本邦ではパネルによる包括的な遺伝子プロファイル検査の中でマーカーXは既に測定されているが、医薬品の承認申請にあたりマーカーXのCDxの承認申請は要求されるのか？

検査の立場から：新医薬品の承認にあたりマーカーXの検査システムがCDxとして新たに承認された。本邦ではパネルによる包括的な遺伝子プロファイル検査の中でマーカーXは既に測定されているが、パネル検査の結果に基づき当該医薬品を投与することはできるか？



CDxと包括的ゲノム プロファイリング検査の違い

	CDx	プロファイリング検査
想定される治療	エビデンスが確立した治療方法	原則として標準的治療は存在せず、エビデンスレベルが高くない治療を想定
出力された検査結果の位置づけ	承認された医薬品の適応の可否を直接提示する	出力された結果に基づき医師による結果解釈が行われ、治療方針が策定される
検査薬・医療機器として評価されるポイント	診断的中率	包括的なプロファイル検査を前提とした測定機器としての分析性能（真度、再現性など）
想定される使用施設	-	がんゲノム中核拠点病院等のエキスパートパネルが存在する施設を想定

C-CAT

12

33

161

がんゲノム医療 **中核拠点** 病院

がんゲノム医療 **拠点** 病院

がんゲノム医療 **連携** 病院

規制の取り組み

CDxをめぐる背景の変化

- **ドライバー遺伝子を標的とする医薬品について、リスク・ベネフィットバランスが最適化された投与対象を選択する必要がある。**
- **がん関連遺伝子の多くについては、検出可能な検査システムが承認されている。**
- **承認された検査システムの結果を可能な限り医薬品の投与につなげたい。**

トラスツズマブ
の承認

2001

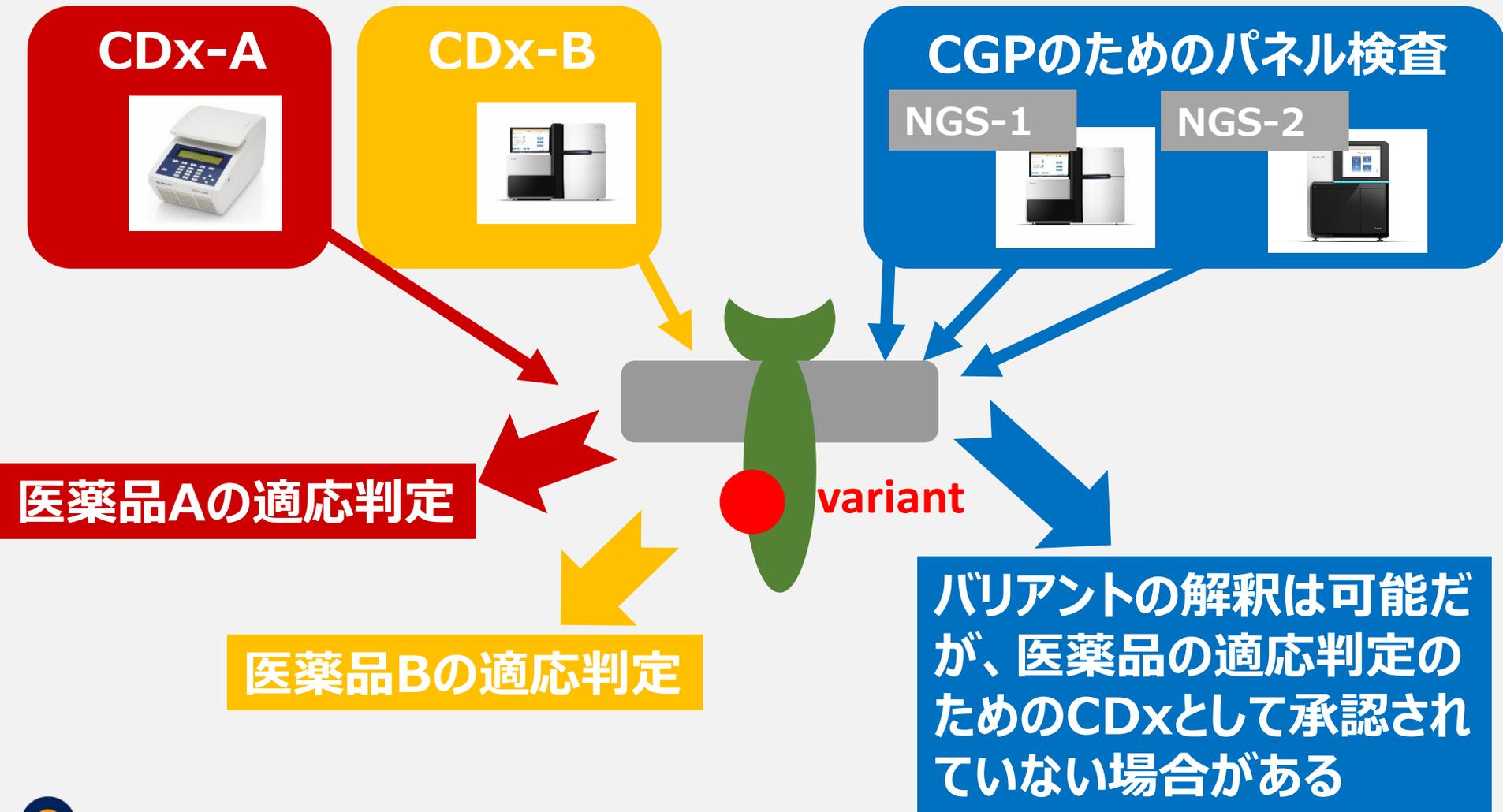
ゲフィチニブのEGFR陽
性NSCLCに対する承認

2011

コンパニオン通知
の発出

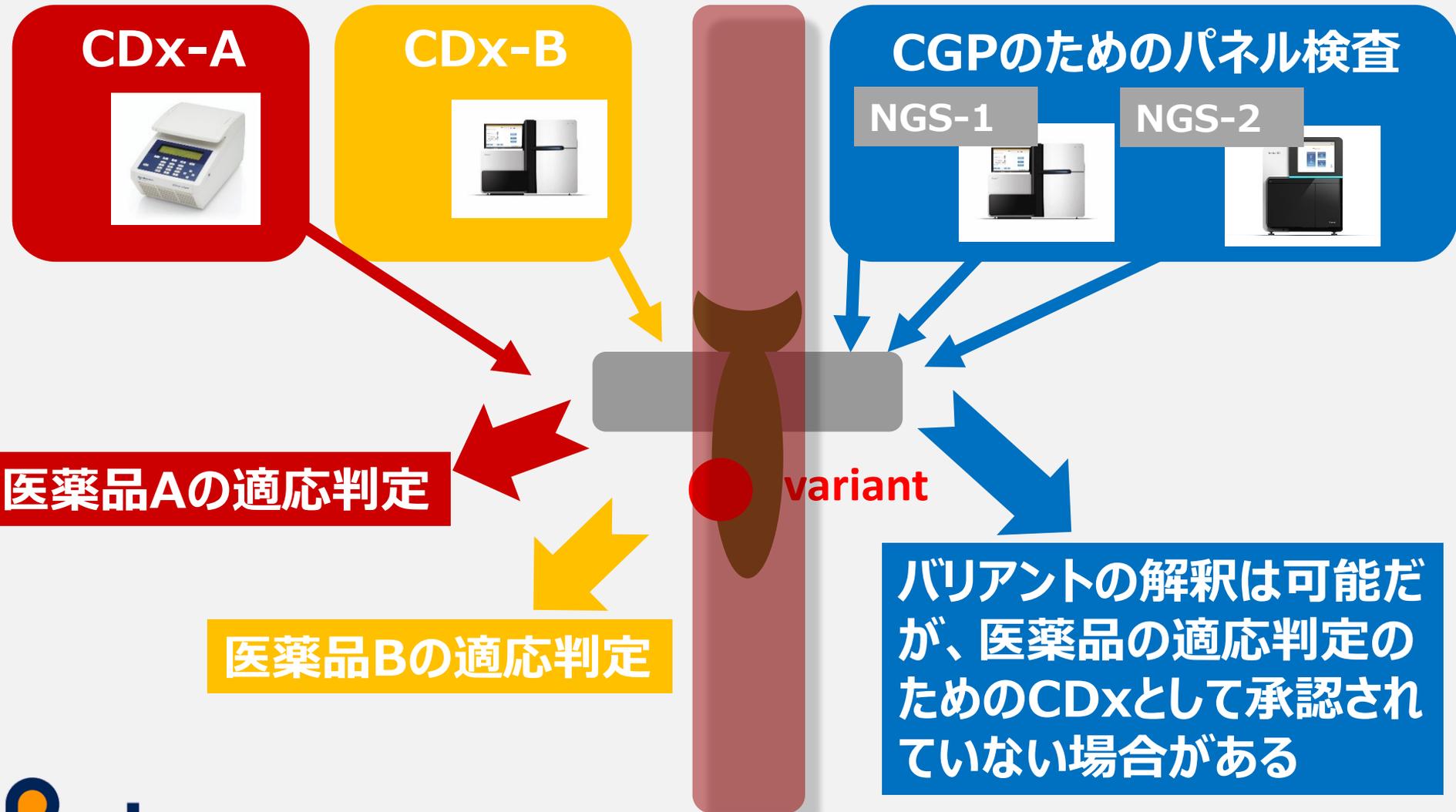
2013

遺伝子検査は分断されている



遺伝子検査は分断されている

前←標準治療→後



バリエーション検査の標準化が重要

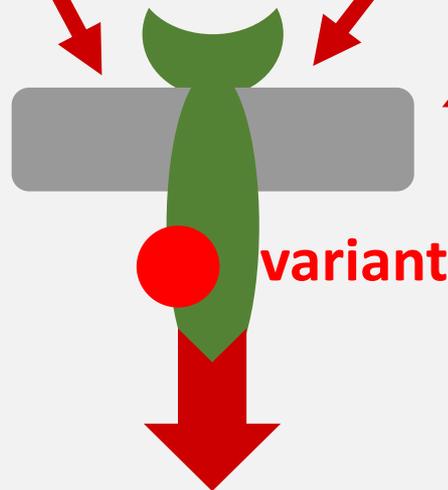
標準化

CDx-A

CDx-B

NGS-1

NGS-2



検査結果の同等性を担保し、全ての医薬品の投与を可能にできないか？

バリエーション検査の標準化が重要

標準化

CDx-A



CDx-B



NGS-1



NGS-2

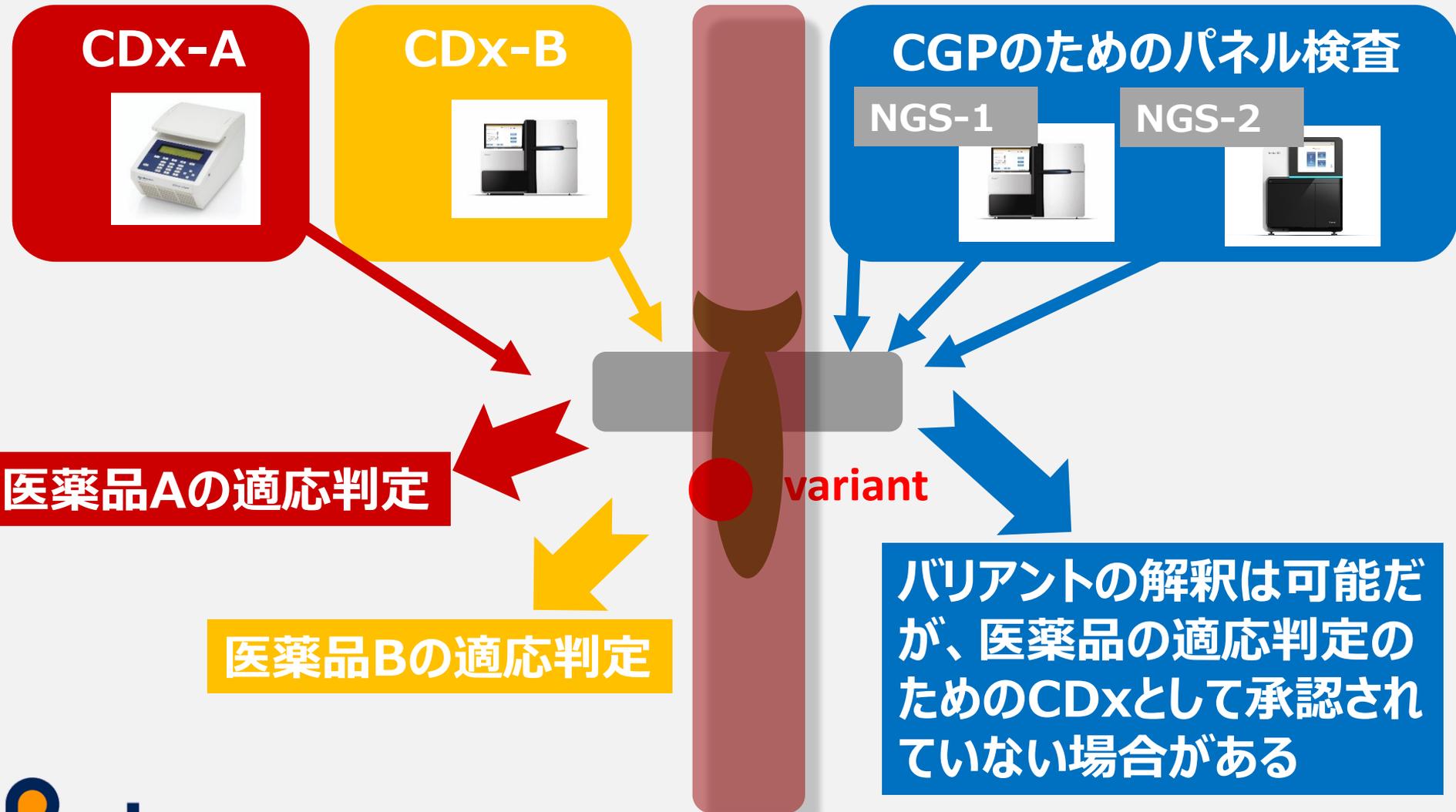


NGSを使用したCDxの標準化については、AMED永井班において技術的観点から議論が進められている。

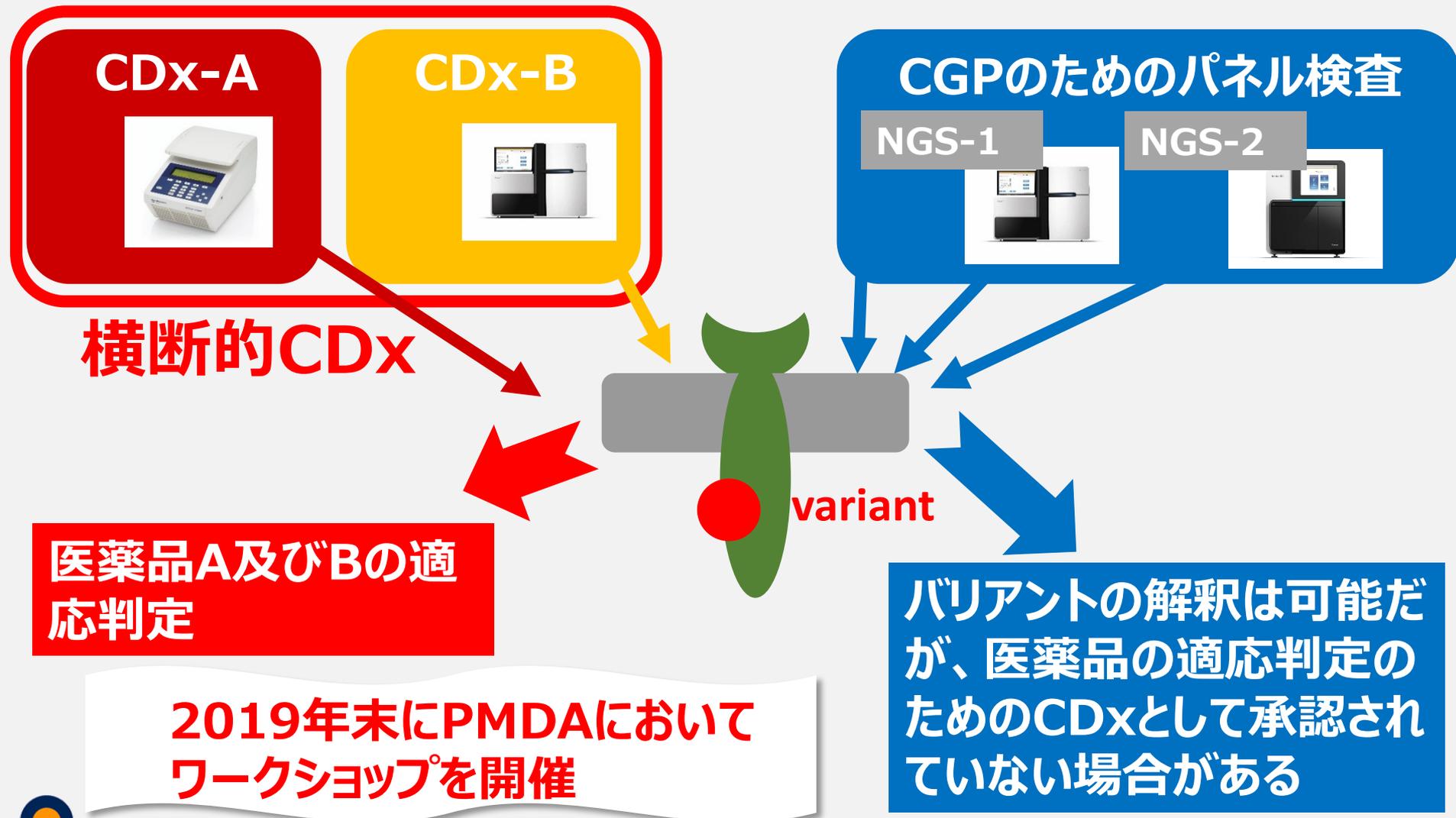
検査結果の同等性を担保し、全ての医薬品の投与を可能にできないか？

遺伝子検査は分断されている

前←標準治療→後



CDxの新たな規制上の取扱い案の位置づけ



CDx規制見直し案の主な内容

- 医薬品の適応対象となる変異が同一と考えられるCDxについては、「医薬品横断的CDx」や「腫瘍横断的CDx」として位置づける。
- 「医薬品横断的CDx」により適応判定が可能な新医薬品については、新たなCDxの開発を求めない（新規の変異に対しては引き続きCDxの開発が必要）。
- 検査製品間の同等性評価に際し、遺伝子検査システムについては、従来の臨床検体を使用した同等性試験に加え、疑似検体を使用した同等性試験を受け入れる。

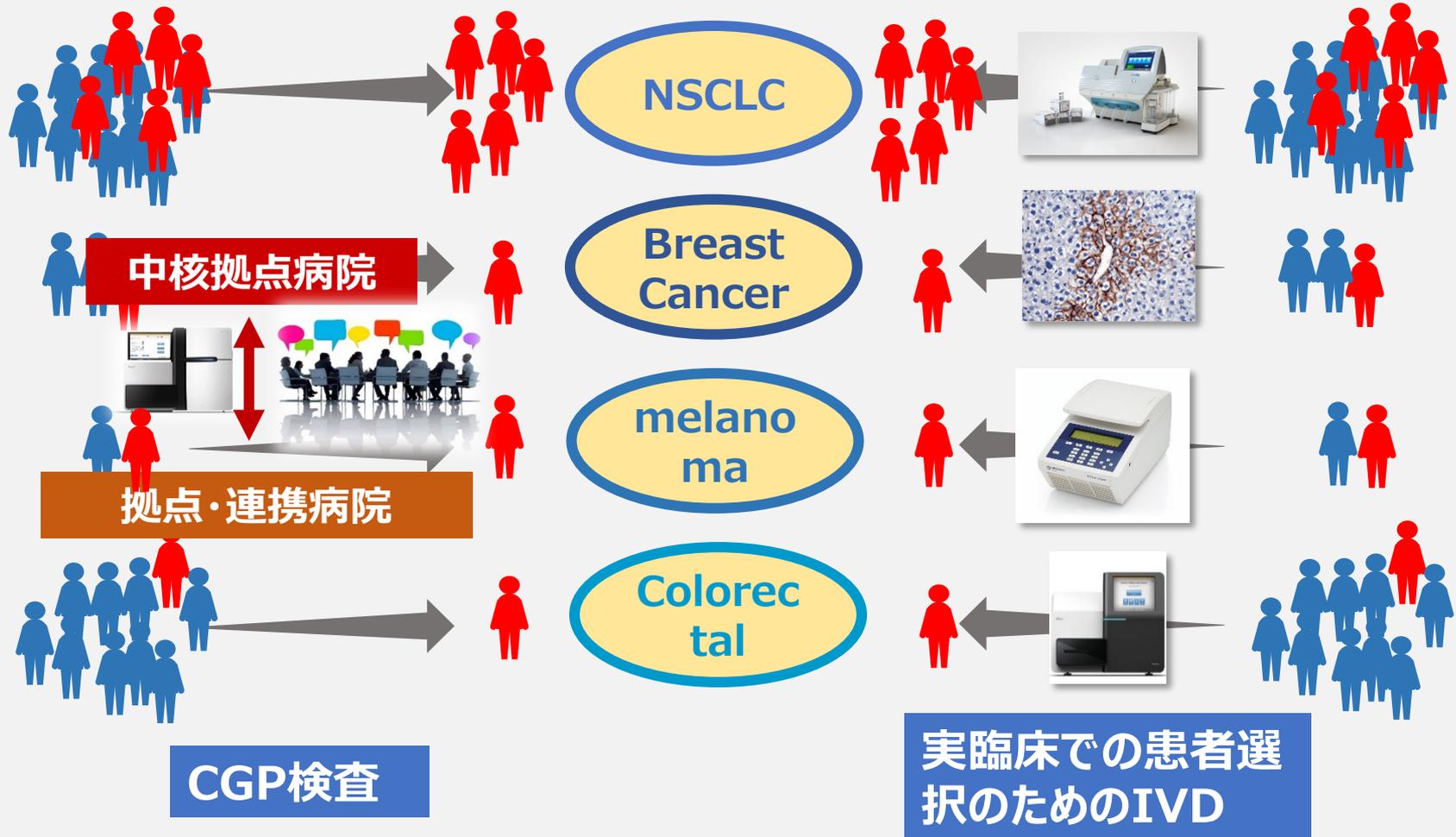
具体的な運用に向けてガイダンス案を作成中

今後のがんゲノム検査

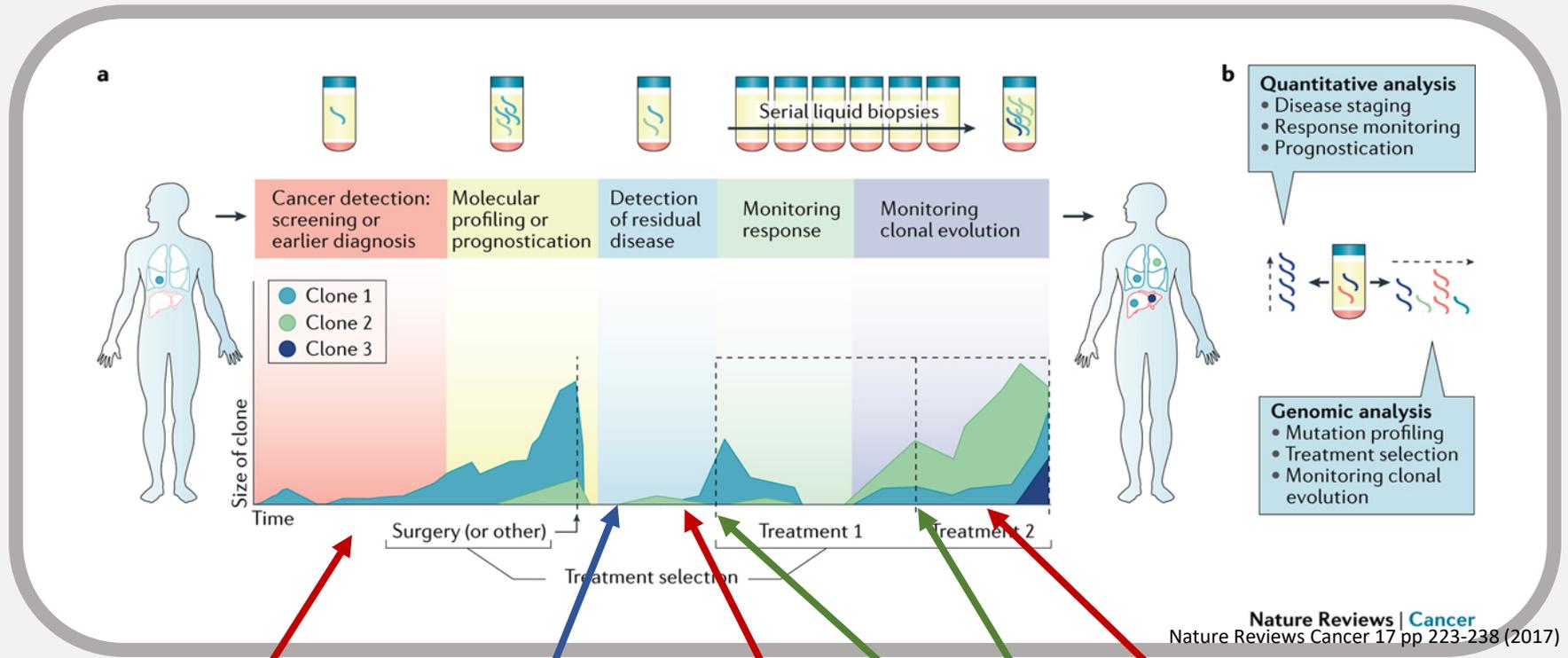
臨床現場の診断スキームにマッチする検査の導入

臨床試験

市販後



リキッドバイオプシーの臨床実装



早期診断

モニタリング

モニタリング

微小残存病変の検出

CDxやCGPとしての使用

まとめ

- 包括的ゲノムプロファイリング検査ががんの臨床現場に導入され、がんゲノム医療が開始された。
- 既存のCDxと遺伝子パネル検査の位置づけの相違が、実臨床において問題を生じている。横断的CDxの枠組み、パネル検査を使用したCDxの標準化等により、これらの解消に取り組んでいる。
- リキッドバイオプシーなどさらなる新技術の実装が想定される。
- 実臨床の診断スキームに即した検査薬の開発も重要である。